

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Mesavancol 1200 mg compresse gastroresistenti, a rilascio prolungato.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene mesalazina 1200 mg  
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse gastroresistenti, a rilascio prolungato.  
Compressa rosso-marrone, a forma ellissoidale, rivestita, con impressa su un lato la sigla S476.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Induzione della remissione clinica ed endoscopica nei pazienti con colite ulcerosa da lieve a moderata.  
Mantenimento della remissione.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Mesavancol si somministra per os una volta al giorno. Le compresse non devono essere masticate né frantumate e devono essere assunte ai pasti.

##### *Adulti, compresi gli anziani (>65 anni)*

Per indurre la remissione: da 2,4 a 4,8 g (da due a quattro compresse) da assumere una volta al giorno.

La dose più alta di 4,8 g/die è raccomandata nei pazienti che non rispondono a dosi basse di mesalazina.

Quando viene utilizzata la dose più alta (4,8 g/die) l'effetto del trattamento dovrebbe essere valutato all'ottava settimana.

Per il mantenimento della remissione: 2,4 g (due compresse) da assumere una volta al giorno.

##### *Bambini e adolescenti*

L'uso di Mesavancol non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età data la mancanza di dati sulla sicurezza ed efficacia.

Non sono stati effettuati studi specifici sull'uso di Mesavancol nei pazienti con insufficienza epatica o renale (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai salicilati (inclusa la mesalazina) o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Mesavancol.

Pazienti con compromissione renale grave (velocità di filtrazione glomerulare <30ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e/o compromissione epatica grave.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

##### Reazioni avverse cutanee severe

In associazione al trattamento con mesalazina sono state segnalate reazioni avverse cutanee severe (SCAR), incluse la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi epidermica tossica (TEN).

La mesalazina deve essere sospesa alla prima comparsa di segni e sintomi di reazioni cutanee severe, quali eruzione cutanea, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

Sono stati segnalati casi di compromissione renale, inclusi nefropatia con cambiamenti minimi, nefrite interstiziale acuta/cronica ed insufficienza renale associati all'uso di preparazioni contenenti mesalazina e profarmaci della mesalazina.

Mesavancol deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con disfunzione renale nota da lieve a moderata. Si raccomanda una valutazione della funzione renale per tutti i pazienti prima di iniziare la terapia, e almeno due volte all'anno, durante il trattamento.

Sono stati segnalati casi di nefrolitiasi con l'uso di mesalazina, compresi calcoli con un contenuto di mesalazina del 100 %. Si raccomanda di garantire un'adeguata assunzione di liquidi durante il trattamento.

Pazienti con compromissione cronica della funzione polmonare, specialmente con asma, sono a rischio di sviluppare reazioni di sensibilizzazione e devono essere strettamente monitorati.

A seguito di trattamento con mesalazina, sono stati segnalati rari casi di discrasie ematiche gravi. Nel caso in cui il paziente sviluppasse emorragie di non chiara eziologia, ematomi, porpora, anemia, febbre oppure mal di gola, dovranno essere condotte indagini ematologiche. Nel caso di sospetto di discrasia ematica, il trattamento dovrà essere interrotto (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Sono state segnalate rare reazioni di ipersensibilità cardiaca indotte da mesalazina (miocardite e pericardite) con Mesavancol ed altri medicinali contenenti mesalazina. Occorre usare cautela nel prescrivere questo farmaco a pazienti con patologie che predispongono a miocardite o pericardite. Se tale reazione di ipersensibilità viene sospettata, i prodotti contenenti mesalazina non devono essere reintrodotti.

La mesalazina è stata associata a una sindrome da intolleranza acuta che potrebbe essere difficilmente distinguibile da una recidiva di malattia infiammatoria intestinale. Sebbene l'esatta frequenza non sia ancora stata determinata, essa si è verificata nel 3% dei pazienti nell'ambito di studi clinici controllati condotti su mesalazina oppure sulfasalazina. Fra i sintomi sono inclusi crampi, dolore addominale acuto e diarrea con sangue, talvolta febbre, cefalea ed eritema. Nel caso di sospetta sindrome da intolleranza acuta, è necessario interrompere il trattamento immediatamente e non devono essere reintrodotti i prodotti che contengono mesalazina.

Sono stati segnalati casi di aumento dei livelli degli enzimi epatici nei pazienti trattati con preparazioni contenenti mesalazina. Si raccomanda cautela quando si somministra Mesavancol a pazienti con compromissione epatica.

Deve essere usata cautela se si trattano pazienti allergici alla sulfasalazina a causa di un rischio potenziale di reazioni di ipersensibilità crociata fra sulfasalazina e mesalazina.

Ostruzioni organiche e funzionali del tratto gastrointestinale superiore possono ritardare l'azione del prodotto.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose massima raccomandata (4 compresse), cioè essenzialmente "senza sodio".

### **Interferenza con tests di laboratorio**

L'uso di mesalazina può portare a risultati del test falsamente elevati quando si misura normetanefrina urinaria mediante cromatografia liquida con rivelazione elettrochimica, a causa della somiglianza nei cromatogrammi di normetanefrina e del metabolita principale della mesalazina, l'acido N-acetil-5-aminosalicilico (N-Ac-5-ASA). In alternativa, potrebbe essere considerata una misurazione selettiva per la normetanefrina.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Sono stati effettuati studi di interazione farmaco-farmaco con Mesavancol in soggetti adulti sani per indagare alcuni effetti di Mesavancol sulla farmacocinetica e la sicurezza di tre antibiotici comunemente usati.

Non sono state segnalate interazioni clinicamente significative di Mesavancol con amoxicillina, metronidazolo o sulfametossazolo.

Tuttavia, per i prodotti contenenti mesalazina sono state segnalate le seguenti interazioni farmaco-farmaco.

- Si raccomanda cautela nell'uso concomitante di mesalazina ed agenti di cui è nota la tossicità renale, inclusi i farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) ed azatioprina, poiché questi farmaci possono aumentare il rischio di reazioni avverse a carico dei reni.
- La mesalazina inibisce la tiopurina metiltransferasi. Nei pazienti trattati con azatioprina o 6-mercaptopurina e/o ogni altra sostanza attiva nota per causare mielotossicità, si raccomanda cautela nell'uso concomitante di mesalazina, poiché può aumentare il rischio di discrasie ematiche, insufficienza del midollo osseo e complicanze associate (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).
- La co-somministrazione con anticoagulanti cumarinici quale ad esempio warfarin, può determinare una diminuzione della attività anticoagulante. Il tempo di protrombina deve essere monitorato attentamente, se tale associazione non può essere evitata.

Si raccomanda la somministrazione di Mesavancol durante i pasti (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Esiste un'esperienza limitata con la mesalazina in gravidanza. La mesalazina attraversa la placenta, ma si trova a concentrazioni nel feto molto più basse di quelle riscontrate nell'adulto dopo l'uso terapeutico. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi di mesalazina su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale. Esiti avversi (inclusi disturbi della conta ematica come leucopenia, trombocitopenia e anemia) sono stati segnalati in bambini nati da madri che erano state esposte a mesalazina durante la gravidanza. La mesalazina deve essere usata durante la gravidanza solo se i benefici superano i rischi. Si deve prestare cautela quando si usano alte dosi di mesalazina.

#### Allattamento al seno

La mesalazina viene escreta nel latte materno a basse concentrazioni. La forma acetilata della mesalazina viene escreta nel latte materno a concentrazioni maggiori. Va usata cautela se la mesalazina è somministrata durante l'allattamento e solo se il beneficio supera i rischi. È stata sporadicamente riportata diarrea acuta nei bambini allattati.

#### Fertilità

Gli studi sulla mesalazina non hanno dimostrato effetti protratti sulla fertilità maschile.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Si ritiene che Mesavancol alteri in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse al farmaco più frequentemente riportate (ADRs) nell'analisi complessiva della sicurezza degli studi clinici con Mesavancol, condotti su 3611 pazienti, sono state colite (inclusa colite ulcerosa) 5,8%, dolore addominale 4,9%, cefalea 4,5%, test di funzionalità epatica anormale 2,1%, diarrea 2,0% e nausea 1,9%.

Gli effetti indesiderati sono raggruppati in base ad una classificazione per sistemi e organi. All'interno di ogni classificazione per sistemi e organi, la frequenza è definita come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1000$ ); non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

| <b>Reazioni Avverse associate con Mesavancol</b>  |                              |  |
|---|------------------------------|--|
| <b>Classificazione Sistemica Organica (SOC)</b>   | <b>Categoria d'incidenza</b> | <b>Effetto Indesiderato</b>  |
| Patologie del sistema emolinfopoietico            | Non comune                   | Trombocitopenia*   |
|   | Rara                         | Agranulocitosi*  |
|   | Non nota                     | Anemia aplastica*, Leucopenia*, Neutropenia*, Pancitopenia*  |
| Patologie del sistema immunitario                 | Rara                         | Edema della faccia   |
|   | Non nota                     | Ipersensibilità*, Shock anafilattico, Angioedema, Sindrome di Stevens-Johnson, Rash da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) |
| Patologie del sistema nervoso                     | Comune                       | Cefalea*   |
|   | Non comune                   | Capogiro, Sonnolenza, Tremore  |
|   | Non nota                     | Aumento della pressione intracranica<br>Neuropatia   |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto           | Non comune                   | Otalgia  |
| Patologie cardiache                               | Non comune                   | Tachicardia  |
|   | Non nota                     | Miocardite*, Pericardite*  |
| Patologie vascolari                               | Comune                       | Ipertensione   |
|   | Non comune                   | Ipotensione  |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | Non comune                   | Dolore faringolaringeo   |
|   | Non nota                     | Polmonite da ipersensibilità (includere polmonite interstiziale, alveolite allergica, polmonite eosinofila)                                |

|  |            |   |
|--|------------|---|
|  |            | Broncospasmo  |
| Patologie gastrointestinali  | Comune     | Distensione dell'addome, Dolore addominale*, Colite, Diarrea*, Dispepsia, Vomito, Flatulenza, Nausea, |
|  | Non comune | Pancreatite, Polipo rettale   |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Comune     | Astenia, Affaticamento, Piressia*   |
| Patologie epatobiliari   | Comune     | Test di funzionalità epatica anormale* (p.es. ALT, AST, Bilirubina)                                   |
|  | Non nota   | Epatite, Epatotossicità, Colelitiasi  |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo        | Comune     | Artralgia, dolore alla schiena  |
|  | Non comune | Mialgia   |
|  | Non nota   | Sindrome simil-lupus eritromatoso sistemico, Sindrome simil-lupoide                                   |
| Patologie renali e urinarie  | Rara       | Insufficienza renale*   |
|  | Non nota   | Nefrite interstiziale*<br>Sindrome nefrosica*<br>Nefrolitiasi*  |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella                    | Non nota   | Oligospermia (reversibile)  |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo                          | Comune     | Prurito, Eruzione cutanea*  |
|  | Non comune | Acne, Alopecia, Orticaria   |
|  | Rara       | Fotosensibilità   |
|  | Non nota   | Sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN)                                 |

\* Vedere anche paragrafo 4.4 per ulteriori informazioni.

Riassunto del profilo di sicurezza

**In associazione al trattamento con mesalazina sono state segnalate reazioni avverse cutanee severe (SCAR), incluse la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi epidermica tossica (TEN) (vedere paragrafo 4.4).**

**Descrizione delle reazioni avverse selezionate:**

#### **Aumento della pressione intracranica**

Sono stati riportati casi di aumento della pressione intracranica con papilledema (pseudotumor cerebri o ipertensione intracranica benigna) associati all'uso di mesalazina. Se non diagnosticata, questa condizione può comportare restrizione del campo visivo e progredire fino alla perdita permanente della vista. Se si verifica questa sindrome, la somministrazione di mesalazina deve essere interrotta.

## **Fotosensibilità**

Reazioni più severe sono osservate in pazienti con condizioni cutanee preesistenti quali dermatite atopica ed eczema atopico.

## **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto rischio / beneficio del medicinale.

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9 Sovradosaggio**

Mesavancol contiene un aminosalicilato, e i sintomi di tossicità da salicilati comprendono tinnito, vertigine, cefalea, confusione, sonnolenza, edema polmonare, disidratazione a seguito di sudorazione, diarrea e vomito, ipoglicemia, iperventilazione, alterazione dell'equilibrio elettrolitico e del pH del sangue e ipertermia.

La terapia convenzionale in caso di tossicità da salicilati potrebbe essere di beneficio in presenza di sovradosaggio acuto. L'ipoglicemia, lo scompenso di fluidi e degli elettroliti devono essere corretti tramite somministrazione di un'appropriate terapia. Occorre mantenere una adeguata funzione renale.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Acido aminosalicilico ed analoghi, codice ATC: A07EC02

#### **Meccanismo d'azione**

La mesalazina è un aminosalicilato. Il meccanismo di azione della mesalazina non è del tutto chiaro, ma sembra avere un effetto topico anti-infiammatorio sulle cellule epiteliali del colon. La produzione a livello della mucosa di metaboliti dell'acido arachidonico, attraverso sia il meccanismo della cicloossigenasi che della lipoossigenasi, aumenta nei pazienti che soffrono di malattia infiammatoria intestinale cronica, ed è possibile che la mesalazina riduca l'infiammazione bloccando la cicloossigenasi e inibendo la produzione di prostaglandine nel colon. La mesalazina può inibire l'attivazione del fattore nucleare Kappa B (NFκB) e conseguentemente la produzione di citochine pro-infiammatorie. Più recentemente, è stato proposto che alterazioni dei recettori nucleari PPAR-γ (forma γ dei recettori attivanti la proliferazione dei perossisomi) possono essere implicate nella colite ulcerosa. Gli agonisti dei recettori PPAR-γ hanno evidenziato efficacia nella colite ulcerosa ed è stata acquisita evidenza che il meccanismo d'azione della mesalazina possa essere mediato dai recettori PPAR-γ.

#### **Effetti farmacodinamici**

La compressa di Mesavancol contiene un nucleo con 1,2 g di mesalazina (acido 5-aminosalicilico) in una formulazione a sistema multi-matrice. Questo sistema prevede il rivestimento con copolimeri di acido metacrilico-metilmetacrilato (1:1) e copolimero di acido metacrilico-metilmetacrilato (1:2), che sono stati formulati per un rilascio ritardato di mesalazina ad un'esposizione approssimativamente a pH 7.

#### **Efficacia e sicurezza clinica**

Mesavancol è stato oggetto di due studi di Fase 3, controllati verso placebo e con un disegno simile (SPD476-301 e SPD476-302), nell'ambito dei quali sono stati randomizzati 623 pazienti con colite ulcerosa da lieve a moderata, in fase attiva. Mesavancol 2,4 g/die e 4,8 g/die somministrato ai pasti si è dimostrato statisticamente superiore al placebo in termini di numero di pazienti che hanno ottenuto la remissione della colite ulcerosa dopo 8 settimane di trattamento. In base all'Ulcerative Colitis Disease Activity Index (UC-DAI), per remissione si intende un punteggio UC-DAI ≤1 con un punteggio di 0 per emorragia rettale e

numero di evacuazioni e la riduzione di almeno 1 punto nel punteggio della sigmoidoscopia rispetto al punteggio basale. Lo studio SPD476-302 prevedeva l'uso di un farmaco di controllo, la mesalazina a rilascio modificato pH 7-dipendente 2,4 g al giorno (0,8 g somministrati in 3 dosi giornaliere), nel gruppo di studio di riferimento. Per quanto riguarda la variabile primaria delle remissioni, sono stati raggiunti i seguenti risultati:

| <b>Studio SPD476-301 (n=262<sup>#</sup>)</b> |         |   |   |   |
|--|---------|---|---|---|
|  | Placebo | Mesavancol 2,4 g/die<br>diviso in due dosi<br>giornaliere             | Mesavancol 4,8 g/die<br>con<br>una<br>somministrazione<br>giornaliera |   |
| % pazienti in remissione                     | 12,9    | 34,1*   | 29,2*   |   |
| <b>Studio SPD476-302 (n=341<sup>#</sup>)</b> |         |   |   |   |
|  | Placebo | Mesavancol 2,4 g/die<br>con<br>una<br>somministrazione<br>giornaliera | Mesavancol 4,8 g/die<br>con<br>una<br>somministrazione<br>giornaliera | Mesalazina pH 7-<br>dipendente<br>a rilascio modificato<br>2,4 g/die diviso in tre<br>somministrazioni<br>giornaliere |
| % pazienti in remissione                     | 22,1    | 40,5*   | 41,2*   | 32,6 <sup>NS</sup>  |

<sup>#</sup>Basato sulla Popolazione ITT; \* Statisticamente diverso dal placebo ( $p < 0,025$ ), <sup>NS</sup> Non significativo ( $p > 0,05$ )

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il meccanismo di azione della mesalazina (5-ASA) non è completamente noto, ma si ritiene sia topico, e pertanto l'efficacia clinica di Mesavancol non è correlabile al profilo farmacocinetico. Una via principale di eliminazione della mesalazina è la metabolizzazione ad acido N-acetil-5-aminosalicilico (Ac-5-ASA), che è farmacologicamente inattivo.

### Assorbimento

Studi con gamma-scintigrafia hanno dimostrato che una singola dose di Mesavancol 1,2 g transita rapidamente e senza essere alterata attraverso il tratto gastrointestinale superiore di volontari sani a digiuno. Le immagini scintigrafiche hanno mostrato una scia di tracciante radiomarcato lungo il colon, indicando che la mesalazina si è diffusa lungo tutta questa regione del tratto gastro-intestinale. La completa disgregazione di Mesavancol ed il rilascio completo di mesalazina avvengono approssimativamente dopo 17,4 ore.

L'assorbimento totale di mesalazina da Mesavancol somministrato una volta al giorno per 14 giorni alla dose di 2,4 g oppure 4,8 g in soggetti sani è stato approssimativamente pari al 21-22% della dose somministrata.

In uno studio con dose singola, Mesavancol 1,2 g, 2,4 g oppure 4,8 g è stato somministrato in soggetti sani a digiuno. Le concentrazioni plasmatiche di mesalazina erano misurabili dopo 2 ore (mediana) ed hanno raggiunto il valore massimo dopo una media di 9-12 ore (mediana) per i dosaggi studiati. I parametri di farmacocinetica erano molto variabili tra i soggetti. L'esposizione sistemica di Mesalazina in termini di area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo (AUC) era proporzionale alla dose per i dosaggi di 1,2 g e 4,8 g di Mesavancol. La concentrazione plasmatica massima (C<sub>max</sub>) di mesalazina è aumentata approssimativamente in modo proporzionale alla dose per dosaggi tra 1,2 g e 2,4 g e sub-proporzionalmente per dosaggi tra 2,4 g e 4,8 g di Mesavancol, con il valore normalizzato di dose a 4,8 g che ha rappresentato, in media, il 74% del valore a 2,4 g basato sulle medie geometriche.

In uno studio di farmacocinetica in dose singola e multipla di Mesavancol 2,4 e 4,8 g somministrato durante i pasti a 56 volontari sani, le concentrazioni plasmatiche di mesalazina erano misurabili dopo 4 ore ed erano massime entro le 8 ore dalla somministrazione della dose singola. Allo stato stazionario (raggiunto

generalmente dopo 2 giorni di trattamento) l'accumulo di 5-ASA era da 1,1 a 1,4 volte, rispettivamente per la dose da 2,4 g e la dose da 4,8 g, al di sopra di quanto atteso sulla base della farmacocinetica su singola dose.

La somministrazione di una singola dose di Mesavancol da 4,8 g con una dieta ad alto contenuto di grassi ha determinato un ritardo nell'assorbimento ed i livelli plasmatici di mesalazina erano misurabili dopo approssimativamente 4 ore. Comunque, un pasto ad alto contenuto di grassi ha aumentato l'esposizione sistemica di mesalazina (valore medio di C<sub>max</sub> del 91%; valore medio dell'AUC 16%) in confronto a dati misurati in condizioni di digiuno. Mesavancol è stato somministrato con i pasti in studi clinici di fase 3.

In uno studio di farmacocinetica con dose singola, Mesavancol alla dose di 4,8 g è stato somministrato a digiuno a 71 soggetti sani maschi e femmine [28 giovani (18-35 anni); 28 anziani (65-75 anni); 15 anziani (>75 anni)]. All'aumentare dell'età è corrisposto un aumento dell'esposizione sistemica (fino a circa 2 volte, basato su AUC<sub>0-t</sub>, AUC<sub>0-∞</sub> e C<sub>max</sub>) a mesalazina ed al suo metabolita acido N-acetil-5-aminosalicilico ma non è stata modificata la percentuale di mesalazina assorbita. L'aumento dell'età è risultato in una più lenta eliminazione apparente di mesalazina, tenuto conto che vi è stata un'alta variabilità tra soggetti. L'esposizione sistemica nei singoli soggetti è stata inversamente correlata alla funzionalità renale come misurato dalla clearance stimata della creatinina.

#### Distribuzione

Dopo somministrazione di Mesavancol, è valutato che il profilo di distribuzione di mesalazina sia simile a quello di altri prodotti contenenti mesalazina. La mesalazina ha un volume di distribuzione relativamente piccolo, di circa 18 L che conferma il minimo passaggio extravascolare di farmaco disponibile a livello sistemico.

La mesalazina si lega alle proteine plasmatiche per il 43% e l'acido N-acetil-5-aminosalicilico per il 78 – 83%, con concentrazioni plasmatiche in vitro fino a 2,5µg/mL e 10µg/mL, rispettivamente.

#### Biotrasformazione

L'unico metabolita rilevante della mesalazina è l'acido N-acetil-5-aminosalicilico, che è farmacologicamente inattivo. La sua formazione è dovuta all'azione della N-acetiltransferasi-1 (NAT-1) nel fegato e nel citosol delle cellule della mucosa intestinale

#### Eliminazione

L'eliminazione della mesalazina assorbita è principalmente attraverso la via renale a seguito del metabolismo dell'acido N-acetil-5-aminosalicilico (acetilazione). Tuttavia, esiste anche una limitata escrezione nell'urina del farmaco immodificato. Della dose assorbita approssimativamente pari a 21-22%, meno del 8% era escreta immodificata nell'urina allo stato stazionario dopo 24 ore, in confronto con quella maggiore del 13% dell'acido N-acetil-5-aminosalicilico. L'emivita finale apparente di mesalazina e del suo metabolita principale dopo somministrazione di Mesavancol 2,4g e 4,8 g era, in media, 7-9 e 8-12 ore, rispettivamente.

#### Insufficienza epatica

Non esistono dati in pazienti con insufficienza renale o epatica che assumono Mesavancol.

L'esposizione sistemica alla mesalazina aumenta fino a 2 volte in soggetti anziani (>65 anni, valore medio di clearance della creatinina di 68-76 ml/min) in confronto a soggetti adulti più giovani (18-35 anni, valore medio di clearance della creatinina di 124 ml/min) dopo una singola dose di Mesavancol di 4,8 g.

#### Insufficienza renale

L'esposizione sistemica in singoli soggetti è stata inversamente correlata alla funzione renale come definito dalla clearance stimata della creatinina.

#### Anziani

L'impatto potenziale sull'utilizzo sicuro di Mesavancol nella popolazione anziana nella pratica clinica deve essere preso in considerazione.

Inoltre, in pazienti con insufficienza renale, la risultante diminuzione della velocità di eliminazione e la aumentata concentrazione sistemica di mesalazina può costituire un aumentato rischio di reazioni avverse di tipo nefrotossico (vedere paragrafo 4.4).



In ulteriori studi clinici con Mesavancol, le AUC plasmatiche di mesalazina nelle donne sono risultate fino a 2 volte maggiori rispetto a quelle dei maschi.

Sulla base di dati farmacocinetici limitati, la farmacocinetica di 5-ASA e Ac-5-ASA appare comparabile fra soggetti caucasici e ispanici.

La farmacocinetica non è stata studiata nelle popolazioni anziane.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

In studi non-clinici sono stati osservati effetti soltanto ad esposizioni considerate significativamente superiori all'esposizione umana massima, il che depone per una scarsa rilevanza clinica.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa:

Carmellosa sodica  
Cera carnauba  
Acido stearico  
Silice colloidale idrata  
Sodio amido-glicolato (Tipo A)  
Talco  
Magnesio stearato

#### Rivestimento:

Talco  
Copolimero acido metacrilico-metilmetacrilato (1:1)  
Copolimero acido metacrilico-metilmetacrilato (1:2)  
Trietilcitrate  
Diossido di titanio (E171)  
Ferro ossido rosso (E172)  
Macrogol 6000

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C  
Conservare nella confezione originale, per proteggere il medicinale dall'umidità.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Le compresse sono confezionate in blister di poliammide/alluminio/PVC con film di alluminio perforabile.

Le confezioni contengono 60 oppure 120 compresse. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Giuliani S.p.A.  
Via P. Palagi 2  
20129 Milano  
Italia

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

1200 mg compresse gastroresistenti a rilascio prolungato 60 compresse AIC n° 037734011  
1200 mg compresse gastroresistenti a rilascio prolungato 120 compresse AIC n° 037734023

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione: 1° dicembre 2009  
Data di rinnovo: 13 dicembre 2011

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco